



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 23 FEV. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE 23 JAN 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 23 JAN. 2002 0200790		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 9490-STARLAC		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale N° _____ Date ____/____/____ ou demande de certificat d'utilité initiale N° _____ Date ____/____/____			
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale N° _____ Date ____/____/____			
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ORODISPERSIBLE DE PERINDOPRIL.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	1, rue Carle Hébert	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 23 JAN 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI 0200790		OB 540 W / 260899	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>			9490-STARLAC		
6 MANDATAIRE					
Nom			JAGUÉLIN-GUINAMANT		
Prénom			Sylvie		
Cabinet ou Société			LES LABORATOIRES SERVIER		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse	Rue	1, rue Carle Hébert			
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex		
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.68.07			
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13			
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>					
7 INVENTEUR (S)					
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée			
8 RAPPORT DE RECHERCHE					
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES					
Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):</i>					
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) S. JAGUÉLIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets				VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention a pour objet une forme pharmaceutique orodispersible solide pour l'administration par voie orale de périndopril, ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, sans prise simultanée d'un verre d'eau et sans problème de déglutition.

5 Le périndopril est un composé antihypertenseur qui exerce notamment une activité inhibitrice sur certaines enzymes, comme les carboxypolypeptidases, les enképhalinases ou la kininase II. Il inhibe notamment la transformation du décapeptide angiotensine I en l'octapeptide angiotensine II, responsable dans certains cas de l'hypertension artérielle, en agissant sur l'enzyme de conversion.

10 L'emploi en thérapeutique du Périndopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables permet de réduire ou même supprimer l'activité de ces enzymes responsables de la maladie hypertensive ou de l'insuffisance cardiaque. L'action sur la kininase II a pour résultat l'augmentation de la bradykinine circulante et également la baisse de la tension artérielle par cette voie.

Actuellement, le sel de *tert*-butylamine du périndopril est administré par voie orale sous forme de comprimés à avaler avec un demi-verre d'eau. Ces comprimés de périndopril sont utiles pour le traitement de l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque congestive.

15 Les doses de sel de *tert*-butylamine du périndopril couramment prescrites vont de 1 mg à 8 mg par jour sous la forme de comprimé à libération immédiate.

De nombreuses personnes ont des difficultés pour avaler les comprimés conventionnels souvent de taille non négligeable. Les problèmes liés à l'ingestion de médicaments (étouffement, suffocation par obstruction de la gorge) sont souvent à l'origine d'un mauvais respect des posologies, voire d'un arrêt du traitement.

20 Les compositions pharmaceutiques de la présente invention permettent non seulement de remédier aux inconvénients connus de la forme comprimé à avaler mais également

de proposer un service médical rendu supérieur permettant notamment l'amélioration de la qualité de vie des patients.

La composition pharmaceutique orodispersible de périndopril présente l'avantage d'une obtention rapide de taux plasmatiques élevés en principe actif.

- 5 La composition pharmaceutique orodispersible selon l'invention présente la particularité de ne nécessiter ni eau ni mastication au cours de son administration. Elle se désagrége très rapidement dans la bouche, de préférence en moins de trois minutes et de manière encore plus préférentielle en moins d'une minute.

- 10 De nombreuses formes à dissolution rapide sont décrites dans l'art antérieur. De manière générale, les technologies décrites précédemment ont en commun l'utilisation d'un agent désintégrant comme le Kollidon[®] CL (polyvinylpyrrolidone réticulée), l'EXPLOTAB[®] (féculé carboxyméthylée), l'AC DISOL[®] (carboxyméthylcellulose sodique réticulée).

- 15 Cet agent de désintégration est indispensable dans la formulation des comprimés orodispersibles et doit être utilisé conjointement avec un excipient de compression directe. Les difficultés rencontrées pour la fabrication de tels comprimés résident dans le fait qu'il est très difficile d'obtenir des comprimés présentant des caractéristiques physiques constantes et reproductibles et compatibles avec les contraintes de manipulation classiques des comprimés.

- 20 En effet, les mélanges classiquement utilisés conduisent à des comprimés de dureté très élevée totalement inadaptée à une désagregation rapide dans la cavité buccale.

- D'autres formes orodispersibles sont réalisables par l'utilisation de la lyophilisation aboutissant à l'obtention de formes solides très poreuses dénommées "lyophilisat oral". Ces formes nécessitent l'utilisation d'un procédé industriel très spécifique, compliqué et long de mise en oeuvre, donnant une forme médicamenteuse à prix de revient élevé.
- 25

De plus, le procédé de fabrication par lyophilisation nécessite une étape de dissolution dans l'eau du principe actif pouvant entraîner une dégradation de celui-ci.

La présente invention permet de remédier à ces inconvénients. Elle concerne une forme solide orodispersible de périndopril contenant un excipient simple, d'origine naturelle permettant la désagrégation rapide, présentant une neutralité gustative et de texture agréable. Cet excipient joue le rôle à la fois de liant et de désintégrant. Il permet d'obtenir une formulation de périndopril simple, sans utilisation d'eau dans le procédé de fabrication, ayant une excellente aptitude à la compression directe conduisant à des comprimés de faible friabilité et de dureté compatible avec les techniques classiques de manipulation.

Plus particulièrement, l'invention concerne une composition pharmaceutique solide orodispersible de périndopril caractérisée en ce qu'elle contient :

- du périndopril ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- et des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

La composition selon l'invention peut également contenir, pour des raisons de fabrication des composés, un ou plusieurs lubrifiants et un agent d'écoulement ainsi que des arômes, des colorants et des édulcorants, classiquement utilisés.

Dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention, le périndopril se trouve préférentiellement sous la forme de sel de *tert*-butylamine.

L'invention a également pour objet l'utilisation de granules consistant en lactose et amidon coséchés pour la préparation de compositions pharmaceutiques solides orodispersibles de périndopril.

On entend par le terme "orodispersible" des compositions pharmaceutiques solides qui se délitent dans la cavité buccale en moins de 3 minutes, et de préférence en moins d'une minute.

Lesdits granules compris dans les compositions pharmaceutiques solides selon l'invention correspondent aux compositions décrites dans la demande de brevet EP 00/402159.8. Ces granules sont caractérisés par une structure sphérique et une comprimabilité avantageuse et sont commercialisés sous l'appellation STARLAC®.

5 Les propriétés désintégrantes desdits granules sont connues pour des comprimés placés dans des volumes de liquides importants, sous agitation. Il est particulièrement surprenant que de tels granules employés pour la fabrication de formes orodispersibles puissent donner des résultats particulièrement satisfaisants en terme de désagrégation en bouche, et ce pour deux raisons.

10 La première est basée sur le constat que les excipients les moins solubles dans l'eau sont les plus appropriés à la formulation de comprimés orodispersibles (la solubilisation, entraînant une augmentation de viscosité de l'eau, est un frein à sa pénétration dans les comprimés). Or lesdits granules comprennent une fraction importante de lactose très soluble dans l'eau. De plus, l'amidon compris dans lesdits
15 granules n'est pas un agent "super désintégrant" tel qu'utilisé et décrit dans les formes orodispersibles de l'art antérieur.

La deuxième est basée sur le constat que les propriétés de désintégration d'un excipient (utilisé dans un comprimé) évaluées dans l'eau par les méthodes conventionnelles ne sont pas extrapolables au comportement du même comprimé in vivo, dans la salive.

20 En effet, les vitesses de désintégration dans l'eau sont mesurées (selon la Pharmacopée Européenne) dans une quantité d'eau suffisamment importante pour ne pas atteindre la saturation en terme de solubilisation, alors que in vivo, de par le faible volume de salive, les excipients sont à saturation. De plus, l'agitation à laquelle sont soumis les comprimés lors du test usuel ne reflète pas la désagrégation en bouche. La

25 Demanderesse a ainsi constaté lors d'essais comparatifs que certains excipients connus comme bons désintégrants n'étaient pas adaptés à la préparation de formes orodispersibles. Inversement, certains excipients se désintégrant moyennement dans l'eau peuvent présenter des propriétés avantageuses in vivo.

La Demanderesse a alors trouvé que lesdits granules conféraient de façon surprenante aux comprimés de très bonnes aptitudes à se désagréger en bouche, et ce pour une large gamme de duretés de comprimés, tout en conservant une friabilité faible ce qui est particulièrement remarquable. En effet, la plupart des formes orodispersibles de l'art antérieur qui se délitent rapidement dans la bouche sont très friables, ce qui se traduit par la nécessité d'utiliser un conditionnement spécifique et par des risques de désagregation du comprimé dès qu'il est manipulé et ôté de son emballage.

Il est particulièrement remarquable que les critères d'orodispersibilité et de friabilité faible précités soient respectés pour une large gamme de dureté de comprimés, c'est-à-dire pour des comprimés présentant une dureté comprise entre 15 et 30 Newtons.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont préférentiellement caractérisées en ce qu'elles contiennent, par rapport au poids total du comprimé :

- de 1 % à 10 % en poids de périndopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- de 85 % à 98 % en poids de STARLAC®.

Elles contiendront éventuellement de 0,1 % à 3 % en poids d'agents lubrifiants comme le stéaryl-fumarate de sodium ou le stéarate de magnésium, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 %, et de 0,1 % à 3 % en poids d'un agent d'écoulement comme la silice colloïdale, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 %.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon :

Comprimés orodispersibles de périndopril

EXEMPLE 1 :

Formulation : Comprimé terminé à 100 mg

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>
Périndopril <i>tert</i> -butylamine	4
Starlac®	94
Stearyl-fumarate de sodium	1,5
Silice colloïdale anhydre	0,5

EXEMPLE 2 :**Formulation : Comprimé terminé à 200 mg**

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>
Périndopril <i>tert</i> -butylamine	8
Starlac®	188
Stearyl-fumarate de sodium	3
Silice colloïdale anhydre	1

Les comprimés sont préparés par mélange des constituants suivi d'une compression directe. La dureté des comprimés des exemples 1 et 2 est environ égale à 20 Newtons.

- 5 Afin d'évaluer le temps de désagréation en bouche, les comprimés orodispersibles de périndopril décrits dans les exemples 1 et 2 ont été placés dans la bouche. Lors de ces tests, il s'est avéré que pour chacune des formulations testées le temps de désagréation dans la bouche était inférieur à 1 minute.

REVENDICATIONS

1- Composition pharmaceutique solide orodispersible de périndopril, ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- du périndopril ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- 5 - des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

2- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend, par rapport au poids total de la composition :

- de 1 % à 10 % en poids de périndopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- 10 - de 85 % à 98 % en poids de granules consistant en lactose et amidon coséchés.

3- Composition pharmaceutique selon la revendication 2 caractérisée en ce qu'elle comprend de 2 % à 6 % en poids de périndopril, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle
15 comprend également un ou plusieurs lubrifiants, et un agent d'écoulement.

5- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimé.

6- Comprimé selon la revendication 5 caractérisé en ce qu'il est obtenu par compression directe.

7- Comprimé selon la revendication 6 caractérisé en ce que sa dureté est comprise
20 entre 15 et 50 Newtons.

8- Comprimé selon la revendication 7 caractérisé en ce que sa dureté est égale environ à 20 Newtons.

9- Utilisation de granules consistant en lactose et amidon coséchés dans la fabrication des compositions solides orodispersibles de périndopril, ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, se délitant en bouche en moins de trois minutes et de préférence en moins d'une minute.

- 5 10- Composition pharmaceutique solide orodispersible de périndopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, selon la revendication 1, utile pour le traitement de l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		9490-STARLAC	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0200790	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ORODISPERSIBLE DE PERINDOPRIL.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		WUTHRICH	
Prénoms		Patrick	
Adresse	Rue	15, rue Marcelin Berthelot	
	Code postal et ville	45000	ORLEANS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		ROLLAND	
Prénoms		Hervé	
Adresse	Rue	180, rue des Alisiers	
	Code postal et ville	45160	OLIVET (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		JULIEN	
Prénoms		Marc	
Adresse	Rue	117, route de Marmain	
	Code postal et ville	45110	SIGLOY (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
S. JACQUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, ADRIAN PAUL BROWN, M.A., M.I.L., M.I.T.I., declare

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 5 Gilbert Road, London, SE11 4NZ.
2. That I am well acquainted with the French and English languages.
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of French Patent Application No. 02 00790 filed on 23rd January 2002.
4. That all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

DECLARED THIS 7th DAY OF APRIL 2004



A P BROWN

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INPINATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL
PROPERTY

PATENT OF INVENTION

UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION**OFFICIAL COPY**

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 04 OCT. 2002

For the Director General of the
National Institute for Industrial Property,
The Head of the Patents Department

(signature)

Martine PLANCHE

**NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL
PROPERTY**

NATIONAL PUBLIC INSTITUTION

DB 267/180401

HEAD OFFICE26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Telephone: 33 (1) 53 04 53 04
Facsimile: 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr

CREATED BY LAW NO. 51-444 OF 19th APRIL 1951

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INPI

National
Institute for
Industrial Property
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 94 86 54

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11354*01

REQUEST FOR GRANT 1/2

Reserved for INPI

This form is to be completed legibly in black ink DB 540 W /260899

DEPOSITION OF DOCUMENTS DATE 23 JAN 2002 PLACE 75 INPI PARIS NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0200790 FILING DATE GIVEN BY THE INPI 23 JAN. 2002		1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Your references for this file (optional) 9490-STARLAC			
Confirmation of a deposit by facsimile		<input type="checkbox"/> No. given by INPI to the facsimile	
2 NATURE OF THE APPLICATION		Mark one of the following 4 boxes	
Patent application		<input checked="" type="checkbox"/>	
Application for a Utility Certificate		<input type="checkbox"/>	
Divisional application <i>Initial patent application</i> <i>or initial utility certificate application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date _____ No. _____ Date _____	
Conversion of a European Patent Application <i>Initial patent application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date _____	
3 TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) ORODISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF PERINDOPRIL.			
4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION		Country or organisation _____ No. _____ Date _____ Country or organisation _____ No. _____ Date _____ Country or organisation _____ No. _____ Date _____ <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form	
5 APPLICANT		<input type="checkbox"/> If there are other Applicants, mark the box and use the "Continuation" form	
Surname or company name		LES LABORATOIRES SERVIER	
Forenames			
Legal nature			
SIREN No.			
APE-NAF Code			
Address		Street	
		1, rue Carle Hébert	
		Postal code and town	
		92415 COURBEVOIE Cedex	
Country		FRANCE	
Nationality		FRENCH	
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00	
Facsimile no. (optional)		01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INPINational
Institute for
Industrial Property

First filing

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**

REQUEST FOR GRANT 2/2

Reserved for INPI

DEPOSITION OF DOCUMENTS DATE 23 JAN 2002 PLACE 75 INPI PARIS NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0200790		DB 540 W /260899	
Your references for this file: <i>(optional)</i>		9490-STARLAC	
6 AUTHORISED AGENT			
Surname		JAGUELIN-GUINAMANT	
Forename		Sylvie	
Practice or company		LES LABORATOIRES SERVIER	
No. of standing power of attorney and/or of contractual bond			
Address		Street	1, rue Carle Hébert
		Postal code and town	92415 COURBEVOIE Cedex
Telephone no. <i>(optional)</i>		01.55.72.68.07	
Facsimile no. <i>(optional)</i>		01.55.72.72.13	
E-mail address <i>(optional)</i>			
7 INVENTOR(S)			
The inventors are the Applicants		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No In this case, supply a separate designation of inventorship	
8 SEARCH REPORT		For a patent application only (including division and conversion)	
immediate drawing up or deferred drawing up		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Payment of the fees in instalments		Payment in three instalments, for natural persons only <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
9 REDUCTION IN FEES		For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention (<i>attach a notice of non-imposition</i>) <input type="checkbox"/> Requested prior to this deposit (<i>attach a copy of the admissibility decision for this invention or indicate its reference</i>)	
If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached			
10 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) (signature) S. JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer		STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI (signature)	

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The present invention relates to a solid orodispersible pharmaceutical form for the administration of perindopril or pharmaceutically acceptable salts thereof by the oral route, without the simultaneous drinking of a glass of water and without the problem of swallowing.

5 Perindopril is an antihypertensive compound which especially has an inhibitory action on certain enzymes such as carboxypolypeptidases, enkephalinases or kininase II. It inhibits especially the conversion of the decapeptide angiotensin I to the octapeptide angiotensin II (which is in certain cases responsible for arterial hypertension) by acting on the converting enzyme.

10 The use in therapeutics of perindopril and pharmaceutically acceptable salts thereof makes it possible to reduce or even to suppress the activity of such enzymes, which are responsible for hypertensive disease or heart failure. The action on kininase II results in an increase in circulating bradykinin and, consequently, in a decrease in arterial tension.

15 Currently, the *tert*-butylamine salt of perindopril is administered by the oral route in the form of tablets to be swallowed with half a glass of water. Those perindopril tablets are of use in the treatment of arterial hypertension and congestive heart failure.

The doses of the *tert*-butylamine salt of perindopril that are currently prescribed range from 1 mg to 8 mg per day, in the form of immediate-release tablets.

20 Many people have difficulty in swallowing conventional tablets, the size of which is often not negligible. The problems associated with the ingestion of medicines (choking; suffocation as a result of obstruction of the throat) are often the cause of poor adherence to dosage regimens or, indeed, of discontinuation of treatment.

25 The pharmaceutical compositions of the present invention make it possible not only to solve the known problems of a tablet form that has to be swallowed but also to offer a

THIS PAGE BLANK (USPTO)

superior medical service which especially allows the quality of life of patients to be improved.

The orodispersible pharmaceutical composition of perindopril has the advantage that elevated plasma levels of active ingredient are obtained rapidly.

5 The orodispersible pharmaceutical composition according to the invention has the particular characteristic of requiring neither water nor chewing in the course of its administration. It disintegrates very rapidly in the mouth, preferably in less than three minutes and even more preferably in less than one minute.

10 Many rapid-dissolution forms are described in the prior art. In general, it is common to the previously described technologies that they use a disintegrating agent such as Kollidon® CL (crosslinked polyvinylpyrrolidone), EXPLOTAB® (carboxymethyl starch) and AC DISOL® (crosslinked sodium carboxymethylcellulose).

15 That disintegrating agent is indispensable to the formulation of the orodispersible tablets and has to be used in conjunction with a direct-compression excipient. The difficulties encountered in the manufacture of such tablets reside in the fact that it is very difficult to obtain tablets having physical characteristics that are constant and reproducible and compatible with the customary handling requirements of tablets.

However, the customarily used mixtures result in tablets of very considerable hardness which is completely unsuitable for rapid disintegration in the oral cavity.

20 Other orodispersible forms can be produced by using lyophilisation, resulting in very porous solid forms called "oral lyophilisates". Those forms require the use of a highly specific and complicated industrial process which is lengthy to carry out, yielding a medicament form which has a high cost price. Moreover, the manufacturing process by way of lyophilisation requires a step in which the active ingredient is dissolved in
25 water, which can cause decomposition of the active ingredient.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The present invention enables those problems to be solved. It relates to a solid orodispersible form of perindopril comprising a single excipient of natural origin which allows rapid disintegration and which has a neutral flavour and agreeable texture. The said excipient acts both as binder and as disintegrant. It allows a simple perindopril formulation to be obtained, without using water in the manufacturing process, having excellent suitability for direct compression, resulting in tablets of low friability and of a hardness that is compatible with customary handling methods.

More specifically, the invention relates to a solid orodispersible pharmaceutical composition of perindopril, characterised in that it comprises :

- perindopril or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- and granules consisting of co-dried lactose and starch.

The composition according to the invention may also comprise, for reasons of compound manufacture, one or more lubricants and a flow agent, as well as flavourings, colourings and sweetening agents as conventionally used.

In the pharmaceutical compositions according to the invention, the perindopril is preferably in the form of the *tert*-butylamine salt.

The invention relates also to the use of granules consisting of co-dried lactose and starch in the manufacture of solid orodispersible pharmaceutical compositions of perindopril.

The term "orodispersible" is understood to refer to solid pharmaceutical compositions which disintegrate in the oral cavity in less than 3 minutes, preferably less than one minute.

The said granules present in the solid pharmaceutical compositions according to the invention correspond to the compositions described in Patent Application EP 00/402159.8. Those granules are characterised by a spherical structure and advantageous compressibility and are marketed under the name STARLAC®.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The disintegrating properties of the said granules are known for tablets placed in large volumes of stirred liquids. It is especially surprising that, when used in the manufacture of orodispersible forms, the said granules should give especially satisfactory results in terms of disintegration in the mouth, for two reasons.

5 The first reason is based on the finding that the least water-soluble excipients are the most suitable for the formulation of orodispersible tablets (dissolution, in bringing about an increase in the viscosity of water, slows down its penetration into the tablets) and yet the said granules contain a large amount of highly water-soluble lactose. Moreover, the starch contained in the said granules is not a "super-disintegrant" agent
10 as used and described in the orodispersible forms of the prior art.

The second is based on the finding that the disintegrant properties of an excipient (used in a tablet), when determined in water using conventional methods, cannot be extrapolated to the behaviour of the same tablet *in vivo*, in saliva. Disintegration rates in water are measured (in accordance with the European Pharmacopoeia) in an amount
15 of water that is sufficiently large not to reach saturation level in terms of dissolution, whereas *in vivo*, by virtue of the small volume of saliva, the excipients are at saturation level. Furthermore, the stirring to which the tablets are subjected in the customary test does not reflect disintegration in the mouth. The Applicant accordingly found, during comparative tests, that certain excipients which are known as good disintegrants are
20 not suitable for the preparation of orodispersible forms. Conversely, certain excipients that exhibit average disintegration in water may exhibit advantageous properties *in vivo*.

The Applicant then found, surprisingly, that the said granules rendered the tablets highly suitable for disintegration in the mouth, that being the case over a wide tablet
25 hardness range, whilst maintaining a low level of friability, which is especially remarkable. Most orodispersible forms of the prior art which disintegrate rapidly in the mouth are highly friable, which is reflected by the need to use a specific packaging and the risk of the tablet disintegrating as soon as it is handled and taken out of its pack.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

It is especially remarkable that the above-mentioned criteria of orodispersibility and low friability are maintained over a wide tablet hardness range, that is to say for tablets having a hardness of from 15 to 30 Newtons.

The pharmaceutical compositions according to the invention are preferably characterised in that they comprise, in relation to the total weight of the tablet:

- from 0.1 % to 10 % by weight of perindopril or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- from 85 % to 98 % by weight of STARLAC®.

They may optionally comprise from 0.1 % to 3 % by weight of lubricating agents such as sodium stearyl fumarate or magnesium stearate, preferably from 0.5 % to 1.5 %, and from 0.1 % to 3 % by weight of a flow agent such as colloidal silica, preferably from 0.5 % to 1.5 %.

The following Examples illustrate the invention without limiting it in any way:

Orodispersible perindopril tablets

EXAMPLE 1 :

Formulation : Finished tablet of 100 mg

<i>Constituents</i>	<i>Amount (mg)</i>
Perindopril <i>tert</i> -butylamine	4
Starlac®	94
Sodium stearyl fumarate	1.5
Anhydrous colloidal silica	0.5

EXAMPLE 2 :

Formulation : Finished tablet of 200 mg

<i>Constituents</i>	<i>Amount (mg)</i>
Perindopril <i>tert</i> -butylamine	8
Starlac®	188
Sodium stearyl fumarate	3
Anhydrous colloidal silica	1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The tablets are prepared by mixing the constituents, followed by direct compression. The hardness of the tablets of Examples 1 and 2 is about 20 Newtons.

5 In order to determine the disintegration time in the mouth, the orodispersible perindopril tablets described in Examples 1 and 2 were placed in the mouth. In these tests it was found that, for each of the formulations tested, the disintegration time in the mouth was less than 1 minute.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIMS

1- Solid orodispersible pharmaceutical composition of perindopril, or pharmaceutically acceptable salts thereof, characterised in that it comprises:

- perindopril or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

5 - granules consisting of co-dried lactose and starch.

2- Pharmaceutical composition according to claim 1, characterised in that it comprises, in relation to the total weight of the composition :

- from 0.1 % to 10 % by weight of perindopril or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

10 - from 85 % to 98 % by weight of granules consisting of co-dried lactose and starch.

3- Pharmaceutical composition according to claim 2, characterised in that it comprises from 2 % to 6 % by weight of perindopril or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4- Pharmaceutical composition according to claim 1, characterised in that it also comprises one or more lubricants and a flow agent.

15

5- Pharmaceutical composition according to claim 1, characterised in that it is in the form of a tablet.

6- Tablet according to claim 5, characterised in that it is obtained by direct compression.

7- Tablet according to claim 6, characterised in that its hardness is from 15 to 50 Newtons.

20

8- Tablet according to claim 7, characterised in that its hardness is about 20 Newtons.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

9- Use of granules consisting of co-dried lactose and starch in the manufacture of solid orodispersible compositions of perindopril, or pharmaceutically acceptable salts thereof, which disintegrate in the mouth in less than three minutes, preferably less than one minute.

- 5 **10-** Solid orodispersible pharmaceutical composition of perindopril or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, for use in the treatment of arterial hypertension and heart failure.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INPI

National
Institute for
Industrial Property

Received on 08/02/02

PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa

No. 11235*02

PATENTS DEPARTMENT
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 93 59 30

DECLARATION OF INVENTORSHIP**Page No. 1 / 1**

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink

DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		9490-STARLAC	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0200790	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) ORODISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF PERINDOPRIL.			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		WUTHRICH	
Forenames		Patrick	
Address	Street	15, rue Marcelin Berthelot	
	Postal code and town	45000	ORLEANS (France)
Belonging company (optional)			
Surname		ROLLAND	
Forenames		Hervé	
Address	Street	180, rue des Alisiers	
	Postal code and town	45160	OLIVET (France)
Belonging company (optional)			
Surname		JULIEN	
Forenames		Marc	
Address	Street	117, route de Marmain	
	Postal code and town	45110	SIGLOY (France)
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) (signature) S. JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

THIS PAGE BLANK (USPTO)